УДК 616.12-008.331.1-036.22-085 (477)
DOI: http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.5.1120

Можливості монотерапії щодо контролю артеріального тиску: результати українського дослідження МАГНАТ

Л.А. Міщенко від імені групи дослідників [1]

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Мета дослідження – визначити профіль пацієнтів, які отримують монотерапію, оцінити її ефективність для контролю артеріального тиску (АТ) та поширеність маскованої неконтрольованої артеріальної гіпертензії (МНАГ) у міській популяції в Україні, а також оцінити динаміку АТ після корекції антигіпертензивного лікування.

Матеріали і методи. У багатоцентрове дослідження МАГНАТ було залучено 1837 пацієнтів з діагнозом артеріальної гіпертензії, які отримували антигіпертензивне лікування у вигляді монотерапії, з 12 обласних центрів України та м. Києва. На візиті залучення оцінювали демографічні показники, анамнез факторів серцево-судинного ризику і об'єктивний статус пацієнта. Домашнє вимірювання АТ (ДВАТ) і добове моніторування АТ (ДМАТ) були проведені на тлі монотерапії і перед останнім візитом на тлі модифікованого лікування. Після оцінювання вихідних показників офісного й амбулаторного АТ на візиті 2 лікар визначав тактику антигіпертензивної терапії та обирав препарат для подальшого лікування. У більшості випадків пацієнти були переведені на подвійну терапію оригінальною фіксованою комбінацією (ФК) периндоприл/амлодипін. Її ефективність і переносність оцінювали на 14-ту та 28-му добу лікування.

Результати та обговорення. Ефективність монотерапії в досягненні цільового АТ становила 20,5 % за даними офісного вимірювання (АТ < 140/90 мм рт. ст.); 10,9 % – за даними ДВАТ (середній АТ < 135/85 мм рт. ст.) і 8,3 % – за даними ДМАТ (середньодобовий АТ < 135/85 мм рт. ст.). У групі пацієнтів, у яких монотерапія дозволяла досягти цільового офісного АТ, ефективний контроль амбулаторного АТ був зафіксований у 36,8 %, частка пацієнтів з МНАГ становила відповідно 63,2 %. Предикторами МНАГ були високий нормальний офісний АТ (відношення шансів (ВШ) 1,54; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,02–2,44; p=0,02), вік понад 55 років (ВШ 0,39; 95 % ДІ 0,26–0,58; p<0,001) і супутній цукровий діабет (ВШ 2,44; 95 % ДІ 1,06–5,64; p=0,03). Переведення на ФК периндоприл/амлодипін привело до зниження офісного систолічного АТ (САТ) на 15,6 %, діастолічного АТ (ДАТ) – на 12 % (p<0,001 для обох показників) через 4 тижні, що супроводжувалося досягненням цільового офісного АТ у 92,8 % пацієнтів. Середній домашній САТ/ДАТ знизився на 15,1/11,3 %, середньодобовий – на 14,6/12,6 % (p<0,001 для обох показників). Застосування ФК периндоприл/амлодипін сприяло зменшенню частки пацієнтів з МНАГ з 63,2 до 27,5 %.

Висновки. Ефективність монотерапії в досягненні цільового офісного АТ серед міського населення України становить 20,5 %, при цьому ще менша частка хворих досягає цільового АТ при позаофісному вимірюванні – 10,6 і 8,3 % за даними ДВАТ і ДМАТ відповідно. Переведення пацієнтів з монотерапії на ФК периндоприл/амлодипін дало змогу значно поліпшити контроль офісного АТ і зменшити частку пацієнтів з МНАГ до 27,5 %.

Ключові слова: маскована неконтрольована артеріальна гіпертензія, монотерапія, подвійна фіксована комбінація, домашнє моніторування артеріального тиску, добове моніторування артеріального тиску.

[1] Перелік лікарів – учасників дослідження наведено в кінці статті.

Міщенко Лариса Анатоліївна, д. мед. н., старш. наук. співр., зав. відділу гіпертонічної хвороби
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: larmish@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 28 серпня 2019 р.

© Л.А. Міщенко, 2019

Проблема ефективного контролю артеріального тиску (АТ) надзвичайно актуальна для нашої країни. Результати останніх наявних епідеміологічних досліджень свідчать про вкрай малу частку хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), які досягають цільового рівня АТ < 140/90 мм рт. ст. та утримують його, – 16,4 % [7]. Наразі доведено додаткову користь зниження АТ < 130/80 мм рт. ст., і саме це значення є цільовим в американських рекомендаціях з АГ 2017 р., а також визначене як бажана мета лікування пацієнтів з АГ віком до 65 років у європейських рекомендаціях 2018 р. З огляду на оновлений цільовий рівень АТ, а також невисоку ефективність монотерапії в контролі АТ, європейські рекомендації передбачають украй обмежене її використання вже зі старту антигіпертензивної терапії [13]. Монотерапія залишається в пріоритеті у пацієнтів старечого віку, особливо астенічної статури, а також у молодих з украй м'якою АГ, коли АТ не перевищує 150/90 мм рт. ст. Однак для більшості пацієнтів рекомендована комбінована ініціальна терапія. Проте в реальній клінічній практиці лишається досить значна кількість пацієнтів, які отримують монотерапію, що й стало підґрунтям для проведення цього дослідження. Крім того, розширення використання амбулаторних методів вимірювання АТ привело до відкриття феномена маскованої АГ [11]. Такий фенотип АГ спостерігається у випадку, коли офісний АТ перебуває в межах нормальних значень, а показники домашнього або амбулаторного добового моніторування АТ (ДМАТ) перевищують норму. Маскована АГ поділяється на два типи – істинна та неконтрольована. Про масковану неконтрольовану АГ (МНАГ) йдеться тоді, коли цей феномен реєструється на тлі антигіпертензивної терапії. За даними реєстру ДМАТ Іспанського товариства кардіологів, МНАГ зафіксовано у 31 % пацієнтів з АГ [4]. Особлива увага до цього феномена останнім часом зумовлена результатами проспективних епідеміологічних досліджень, в яких продемонстрований негативний вплив МНАГ на розвиток серцево-судинних ускладнень, який перевищує загрозливі прогностичні наслідки контрольованої АГ [5, 9].

Мета дослідження – визначити профіль пацієнтів, які отримують монотерапію, оцінити її ефективність у контролі артеріального тиску та поширеність маскованої неконтрольованої артеріальної гіпертензії в міській популяції в Україні, а також оцінити динаміку артеріального тиску після корекції антигіпертензивного лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Багатоцентрове дослідження МАГНАТ проводилося з лютого до серпня 2018 р. До участі в дослідженні було залучено 203 лікарів (лікарі загальної практики та лікарі-кардіологи), які працюють в амбулаторно-поліклінічних закладах України (Київ, Дніпро, Харків, Львів, Одеса, Запоріжжя, Полтава, Вінниця, Житомир, Івано-Франківськ, Хмельницький, Чернігів, Черкаси). Загалом у дослідження залучили 2002 пацієнтів, дані 1837 із них були використані для аналізу результатів (дані 165 пацієнтів були вилучені з аналізу через їх невідповідність вимогам протоколу).

Критерії залучення в дослідження: чоловіки і жінки віком 18–80 років; пацієнти з АГ, які застосовують монотерапію; пацієнти, що зацікавлені та мають можливість проводити домашнє вимірювання АТ (ДВАТ); підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: вторинна АГ; пацієнти зі встановленим діагнозом АГ менше як 3 місяці; систолічний артеріальний тиск (САТ) > 179 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) > 109 мм рт. ст. на візиті залучення; САТ < 110 мм рт. ст.; інсульт/транзиторна ішемічна атака за 2 міс, інфаркт міокарда – за 6 міс до залучення; реваскуляризація міокарда протягом 3 міс до залучення; нестабільна стенокардія; застійна серцева недостатність; тяжкі порушення ритму, які потребують спеціальної терапії; злоякісні захворювання протягом 5 років до залучення; вагітність, або жінки, що планують завагітніти, грудне вигодовування; алкогольна або наркотична залежність; відсутність автоматичного пристрою для вимірювання АТ.

Дизайн дослідження передбачав візит залучення, на якому після підписання інформованої згоди оцінювали демографічні показники, фактори серцево-судинного ризику (статус куріння, рівень холестерину, цукровий діабет) на основі анамнестичних даних, а також характеру антигіпертензивної терапії, яку отримує пацієнт. Фізикальне обстеження передбачало визначення антропометричних показників (зріст, маса тіла, розрахунок індексу маси тіла за формулою Кетле) та вимірювання АТ за стандартною методикою відповідно до Рекомендацій Українського товариства кардіологів 2013 р. Після проведеного обстеження та оцінки критеріїв залучення/вилучення лікар приймав рішення про залучення пацієнта в дослідження та інструктував пацієнта щодо проведення ДВАТ на тлі монотерапії, яку пацієнт застосовував попередньо, а в подальшому – на тлі зміненого (в разі модифікації терапії) або попереднього лікування. ДВАТ проводили перед візитами 2 та 4, протягом 7 днів за методикою, рекомендованою Європейським товариством з артеріальної гіпертензії [10]. Його результати (за даними щоденників) були придатними для аналізу у 1787 пацієнтів із загальної когорти та у 354 пацієнтів з 377, які досягали цільового офісного АТ на тлі монотерапії.

У піддослідження із застосуванням амбулаторного ДМАТ, яке виконувалося на візиті 1А (наступного дня після візиту залучення) та 4А (перед візитом завершення дослідження), було залучено 144 пацієнтів.

На візиті 2 після оцінки офісного АТ та ДВАТ лікар відповідно до стандартів клінічної практики на власний розсуд обирав подальшу тактику антигіпертензивної терапії. Для 91,8 % пацієнтів лікарі обрали перехід з монотерапії на подвійну комбіновану антигіпертензивну терапію фіксованою комбінацією (ФК) периндоприл/амлодипін (Бі-Престаріум, Серв'є, Франція), решта пацієнтів (8,2 %) продовжували попереднє лікування або їм була призначена інша комбінація. Контроль ефективності та переносності лікування проводили через (14±3) дні (візит 3) та (28±3) дні (візит 4) від візиту 2. Загалом дослідження тривало 2 місяці.

Критерієм діагностики МНАГ були:

– за даними ДВАТ: офісний АТ < 140/90 мм рт. ст. + середній домашній АТ > 135/85 мм рт. ст.

– за даними ДМАТ: офісний АТ < 140/90 мм рт. ст. + середньодобовий АТ > 130/80 мм рт. ст.

Аналіз даних проводили за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 13.0.

Для аналізу характеристик вихідних показників та динаміки АТ за візитами застосовували методи описової статистики (для кількісних змінних обчислювали n, середнє арифметичне, медіану, стандартне відхилення, мінімум та максимум, а для категоріальних – частоту і частку у відсотках), графічні методи, методи інтервального оцінювання (будували довірчі інтервали (ДІ) для середніх арифметичних або медіан залежно від узгодженості даних із нормальним законом розподілу). Для аналізу узгодженості розподілу даних з нормальним законом розподілу застосовували критерій Шапіро – Вілка або Колмогорова – Смірнова (у разі неможливості застосування критерію Шапіро – Вілка через великий розмір вибірки) при рівні значущості 0,01. Для оцінювання зв'язку різних факторів з наявністю МНАГ застосовували логістичну регресію. Аналіз узгодженості частот МНАГ за результатами ДВАТ і ДМАТ виконано за допомогою критерію Мак-Немара.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнтів на момент залучення в дослідження становив (58,6±10,9) року. Більшість пацієнтів (66,2 %) були віком 55 років і більше, 21,8 % – 45–55 років та 11,9 % – менше 45 років. Жінки становили 60,5 %, чоловіки відповідно 39,5 % обстежених.

За результатами аналізу класичних чинників серцево-судинного ризику встановлено, що 29,3 % пацієнтів мають ожиріння; 12,4 % хворіють на цукровий діабет; 19,9 % є активними курцями, 23,8 % курили в минулому, відповідно 56,5 % респондентів ніколи не курили. У 1372 пацієнтів були наявними дані про сироватковий вміст загального холестерину, на основі яких встановлено, що у 79,2 % рівень загального холестерину перевищував 5 ммоль/л. Отримані результати поширеності класичних факторів ризику в пацієнтів з АГ зіставні з даними попередніх епідеміологічних досліджень, в яких у хворих з АГ оцінювали частоту куріння, ожиріння, цукрового діабету та гіперхолестеринемії [1, 2].

За даними вимірювання АТ у клініці (офісний АТ) вихідний рівень САТ у середньому становив (152,1±12,1) мм рт. ст., ДАТ – (89,7±7,6) мм рт. ст. На тлі монотерапії спостерігали такий розподіл за рівнем АТ: у 39,9 % пацієнтів мала місце АГ 2-го ступеня, у 42,6 % – 1-го ступеня, 20,5 % – досягли цільового АТ < 140/90 мм рт. ст., що є первинною метою лікування відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства фахівців з гіпертензії 2018 р. [13].

Аналіз результатів амбулаторних вимірювань АТ продемонстрував ще більш обмежені можливості монотерапії в контролі АТ. За даними ДВАТ, вихідний рівень АТ був дещо нижчим, ніж при офісному вимірюванні, та становив для САТ (145,9±12,7) мм рт. ст., ДАТ – (85,7±7,8) мм рт. ст. При цьому лише 10,9 % хворих досягли цільового показника домашнього АТ (< 135/85 мм рт. ст.). За результатами амбулаторного ДМАТ вихідний рівень САТ становив у середньому за добу (146,8±15,1) мм рт. ст., за день – (150,7±14,8) мм рт. ст., за ніч – (139,6±19,5) мм рт. ст.; ДАТ – відповідно (87,2±10,6), (89,7±10,8) та (81,7±11,6) мм рт. ст. Зі 144 пацієнтів, у яких проводили ДМАТ, показники середньодобового, середньоденного та середньонічного АТ перебували в межах нормальних значень у 12 (8,3 %) хворих *(рис. 1)*.

Таким чином, монотерапія сприяла контролю АТ у межах цільових значень у 20,5 % пацієнтів за даними офісного вимірювання АТ, проте за результатами амбулаторних вимірювань її ефективність була значно нижчою і становила 10,6 і 8,3 % за даними ДВАТ і ДМАТ відповідно. Феномен «білого халата» було зареєстровано у 7,5 % пацієнтів за даними поєднаного аналізу показників ДВАТ і ДМАТ.

Щоб оцінити поширеність МНАГ, було проведено аналіз у групі пацієнтів, у яких при монотерапії вдалося досягти цільового рівня офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. Поміж 377 пацієнтів цієї групи у 354 були доступними для аналізу результа-

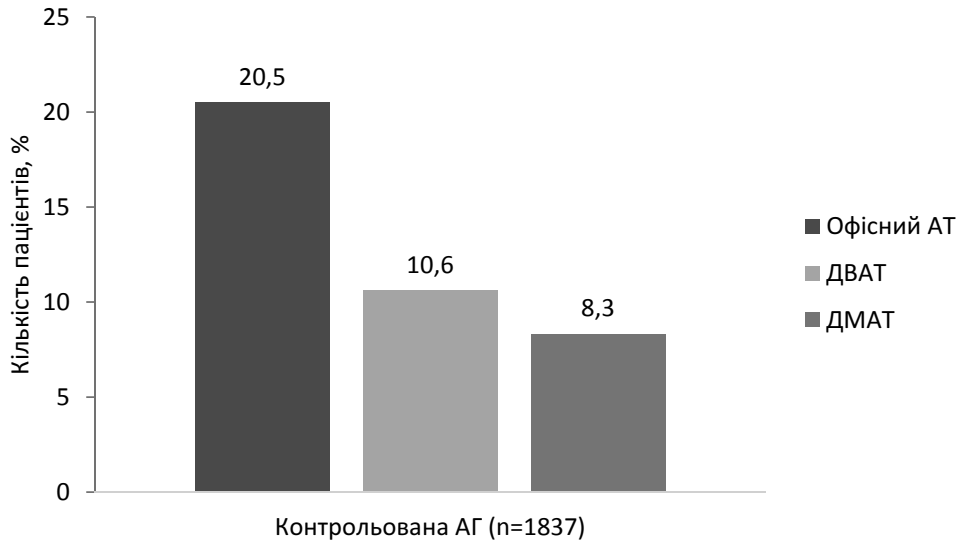

Рис. 1. **Ефективність монотерапії в досягненні цільового АТ за даними офісного та амбулаторних вимірювань.**

ти ДВАТ і у 23 хворих було виконано ДМАТ. Враховуючи обмежену кількість даних ДМАТ, а також узгодженість між оцінками наявності МНАГ за даними ДВАТ і ДМАТ (ймовірність справедливої нульової гіпотези становила 0,250), розрахунок поширеності МНАГ було проведено на основі поєднаного аналізу двох методів амбулаторного вимірювання АТ. Цільового АТ за показниками офісного та амбулаторних вимірювань було досягнуто у 36,8 %; відповідно, частка хворих із МНАГ у групі пацієнтів з ефективним контролем офісного АТ при монотерапії сягала 63,2 %.

Порівняльний аналіз факторів ризику та показників АТ у пацієнтів з контрольованою АГ та з МНАГ виявив такі особливості. Пацієнти з МНАГ були старшими та частіше хворіли на цукровий діабет, проте статистично значущої різниці між групами за частотою куріння та співвідношенням статей не виявлено *(табл. 1)*. Отримані нами дані дещо відрізняються від результатів попередніх досліджень [10, 11]. Аналіз даних реєстру ДМАТ Іспанського товариства кардіологів, який охопив 14 840 пацієнтів з контрольованою АГ за даними офісних вимірювань, виявив МНАГ у 31,1 % пацієнтів і показав, що її поширеність більша в чоловіків, за умови молодшого віку та за наявності високого ризику за рахунок комбінації таких чинників, як куріння, ожиріння і цукровий діабет.

Проте варто зауважити на відмінності дизайну досліджень: з одного боку, пацієнти, залучені в іспанський реєстр, отримували як моно-, так і комбіновану антигіпертензивну терапію, з другого – феномен МНАГ у них діагностували на підставі даних ДМАТ. Водночас кількість пацієнтів, у яких було виконано ДМАТ, у нашому дослідженні становила 7,8 % (основним методом оцінки амбулаторного АТ було ДВАТ), і всі вони застосовували монотерапію.

Таблиця 1

Фактори ризику та артеріальний тиск у пацієнтів при застосуванні монотерапії

Показник	Контрольована АГ (n=131)	МНАГ (n=223)
Вік, роки	54,9±13,9	59,8±11,2
Чоловіки	36,8 %	39,5 %
Активне куріння	15,7 %	17,2 %
Індекс маси тіла, кг/м^2	27,9±4,2	28,3±6,3
Ожиріння	29,7 %	29,1 %
Цукровий діабет	7,4 %	13,2 %*
Загальний холестерин, ммоль/л	5,95±1,1	5,83±1,2
Офісний САТ, мм рт. ст.	129,3±9,2	135,9±6,1*
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	79,9±6,9	83,3±6,2*
Середній домашній САТ, мм рт. ст.	125,4±6,8	142,0±7,8*
Середній домашній ДАТ, мм рт. ст.	77,6±5,2	85,0±6,4*

Категорійні показники наведено як частка, кількісні – у вигляді M±m. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з контрольованою АГ (p<0,01).

Аналіз показників АТ у групах порівняння засвідчив, що пацієнти з МНАГ мають вищий рівень не тільки амбулаторного, а й офісного АТ, незважаючи на відповідність показникам норми

Таблиця 2

Динаміка артеріального тиску та показників добового моніторування артеріального тиску під впливом фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін

Показник	Монотерапія (n=144)	ФК периндоприл/амлодипін (n=136)
Офісний САТ, мм рт. ст.	152,1±12,1	128,3±8,8**
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	89,7±7,8	78,9±7,8**
Середній домашній САТ, мм рт. ст.	145,9±13,3	123,9±11,5**
Середній домашній ДАТ, мм рт. ст.	85,7±8,7	76,0±7,9**
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	146,8±15,1	125,8±9,0**
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	87,2±10,6	76,2±8,0**
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	150,7±14,8	132,7±10,6**
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	89,7±10,9	83,4±8,2**
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	139,6±19,5	118,7±11,4**
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	81,7±11,3	71,2±9,7**
Добовий індекс САТ, %	7,4±8,7	11,2±9,1*
Добовий індекс ДАТ, %	8,8±8,9	10,4±8,1*
Варіабельність САТ день, мм рт. ст.	14,5±5,2	11,7±4,1**
Варіабельність ДАТ день, мм рт. ст.	10,9±4,2	10,1±4,5**
Варіабельність САТ ніч, мм рт. ст.	11,7±5,8	9,5±3,8**
Варіабельність ДАТ ніч, мм рт. ст.	9,4±5,1	8,2±3,3**

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих, які застосовували монотерапію: * p<0,01; ** p<0,001.

(див. табл. 1). У середньому рівень АТ (САТ/ДАТ) у групі МНАГ становив 135,9/83,3 мм рт. ст., що класифікується як високий нормальний АТ. Отримані нами результати зіставні з даними інших досліджень, які показали що МНАГ асоційована з високим нормальним офісним АТ [3, 8].

За результатами однофакторного регресійного аналізу незалежними факторами, пов'язаними з МНАГ, у дослідженій нами когорті є старший вік пацієнтів, наявність цукрового діабету та офісний АТ у межах 130–139/80–89 мм рт. ст. Так, для пацієнтів віком менше 55 років ймовірність МНАГ статистично значуще менша, порівняно з хворими віком 55 років і більше (відношення шансів (ВШ) 0,39; 95 % ДІ 0,26–0,58; p<0,001); у хворих на цукровий діабет – у 2,4 разу більша, ніж за його відсутності (ВШ 2,44; 95 % ДІ 1,06–5,64; p=0,03); при високому нормальному офісному АТ у 1,5 разу вища (ВШ 1,54; 95 % ДІ 1,02–2,44; p=0,02), ніж при АТ < 130/80 мм рт. ст. Аналогічні результати отримані в дослідженні A. Andalib та співавторів, у якому діагностика МНАГ ґрунтувалася на ДВАТ: старший вік пацієнтів та вищий рівень офісного САТ (поряд із чоловічою статтю та індексом маси тіла), були визначені предикторами МНАГ [2]. Загалом МНАГ є однією з характерних особливостей гіпертензії в пацієнтів із цукровим діабетом. За даними дослідження IDACO, поміж хворих із цукровим діабетом, які отримують антигіпертензивну терапію, 42,5 % мають МНАГ, що, на думку авторів, у більшості своїй є результатом неадекватної терапії [6].

У структурі антигіпертензивної терапії, яку пацієнти застосовували до залучення в дослідження, домінували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту – їх частка становила 56,8 %, другий щабель посідали блокатори АТ рецепторів ангіотензину II 1-го типу – 16,0 %; β-адреноблокатори застосовували у 12,8 %, блокатори кальцієвих каналів – у 9,9 %, а монотерапію діуретиками – у 4,5 % хворих з АГ.

Після оцінки рівня офісного та амбулаторного АТ на візиті 2 лікар відповідно до сучасних рекомендацій з АГ визначав подальшу тактику антигіпертензивної терапії та на власний розсуд обирав препарат для подальшого лікування пацієнтів. Подвійна ФК периндоприл/амлодипін була призначена 91,8 % пацієнтам; у решти хворих терапія

залишилася незмінною (n=115) або була збільшена доза препарату в монотерапії (n=5), або була призначена інша комбінація (n=31).

Аналіз динаміки АТ продемонстрував виражений антигіпертензивний ефект ФК периндоприл/амлодипін уже через 2 тиж її застосування – офісний САТ і ДАТ знизився відповідно з (152,1±12,1) до (135,6±11,5) та з (89,7±7,8) до (82,0±7,1) мм рт. ст. (p<0,001 для обох показників). За 4 тиж цей ефект посилився, і офісний САТ становив (128,3±8,8) мм рт. ст., ДАТ – (78,9±7,8) мм рт. ст. (p<0,001 для обох показників). Загалом через 1 міс лікування зниження САТ сягнуло 15,6 %, ДАТ – 12 % *(табл. 2)*. Цільового офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. було досягнуто у 74,4 % пацієнтів через 2 тиж та у 92,8 % через 4 тиж лікування ФК периндоприл/амлодипін. За оцінкою результатів амбулаторного вимірювання АТ (дані ДВАТ), на тлі застосування ФК периндоприл/амлодипін на візиті завершення 82,3 % хворих досягли цільового рівня < 130/80 мм рт. ст.

Високу антигіпертензивну ефективність зазначеної комбінації було підтверджено за результатами амбулаторних вимірювань АТ *(див. табл. 2)*. Середній домашній САТ знизився на 15,1 %, ДАТ – на 11,3 %, середньодобовий САТ і ДАТ за даними ДМАТ – відповідно на 14,6 та 12,6 % (p<0,001 для обох показників). ФК периндоприл /амлодипін при одноразовому застосуванні зранку забезпечувала контроль САТ і ДАТ протягом 24 год, про що свідчить суттєве зниження САТ і ДАТ у денний період на 11,9 та 12,6 % відповідно; у нічний період – на 15,0 та 12,8 % відповідно (p<0,001 для всіх показників). Причому зниження САТ у нічний період було більш вираженим, ніж у денний, завдяки чому в середньому зросло значення добового індексу САТ і ДАТ, що підтверджує тривалість антигіпертензивного ефекту ФК периндоприл/амлодипін при одноразовому застосуванні.

Терапія ФК периндоприл/амлодипін сприяла також зменшенню розмаху коливань АТ, про що свідчить зменшення варіабельності САТ удень на 19,3 %, уночі – на 18,8 % та варіабельності ДАТ удень на 8,2 %, уночі – на 12,8 % (p<0,001 для всіх показників).

Оцінювання переносності лікування ФК периндоприл/амлодипін у хворих, які отримували попередньо монотерапію, засвідчило добрий профіль безпеки цієї оригінальної ФК: частота виникнення побічних реакцій становила 0,71 %. Були зафіксовані набряки (6 випадків), запаморочення (2 випадки), кашель (2 випадки) та інші небажані реакції – загалом у 12 випадків.

Аналіз впливу інтенсифікації терапії на частоту МНАГ показав, що поміж пацієнтів, які досягли цільового офісного АТ при переведенні на подвійну комбінацію, частка пацієнтів із МНАГ зменшилася більш ніж удвічі – з 63,2 до 27,5 % (p<0,001) *(рис. 2)*.

Для вивчення потенціалу ФК периндоприл/амлодипін у зменшенні частоти МНАГ виділили групу пацієнтів, у яких при первинному обстеженні діагностовано МНАГ і в подальшому призначено цю комбінацію (n=93). Встановлено, що через 4 тиж застосування ФК периндоприл/амлодипін кількість пацієнтів із МНАГ скоротилася до 12 (12,6 %) осіб, у решти 87,4 % пацієнтів було досягнуто цільового рівня АТ за всіма показниками АТ – офісного, домашнього та добового моніторування.

Питання впливу антигіпертензивної терапії на феномен МНАГ залишається практично не вивченим. Суттєве зменшення поширеності МНАГ у нашій роботі при переході більшості пацієнтів з моно- на комбіновану терапію скоріше свідчить

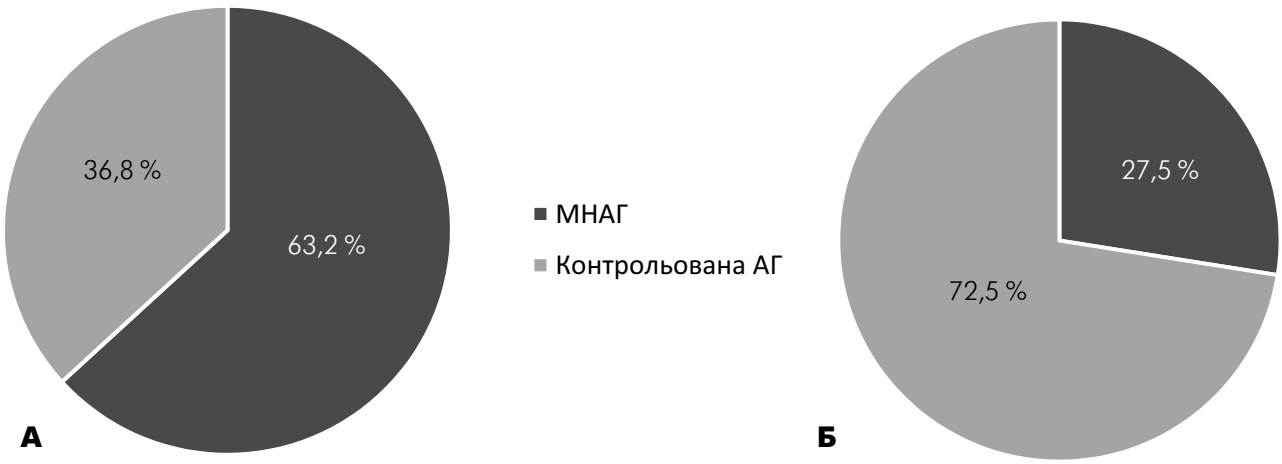

Рис. 2. **Поширеність МНАГ при застосуванні монотерапії (А) і через 4 тиж комбінованої терапії (95,5 % у структурі призначень ФК периндоприл/амлодипін) (Б).**

про не оптимальний вибір лікування та можливі проблеми з прихильністю до терапії. Підтвердженням цьому є мала частота, навіть як для монотерапії, досягнення цільового АТ (20,5 %) у дослідженій когорті з реальної клінічної практики. Загальновідомим є той факт, що комбінація двох препаратів у 5 разів ефективніша у зниженні АТ, ніж подвоєння дози препарату в монотерапії [3]. Результати застосування ФК периндоприл/амлодипін наочно продемонстрували цю закономірність в умовах реальної клінічної практики – частка пацієнтів з контролем офісного АТ збільшилася з 20,5 % при первинному обстеженні до 92,8 % на візиті 4. Поліпшення контролю офісного АТ супроводжувалося збільшенням кількості пацієнтів з досягненням цільового амбулаторного АТ й відповідно зменшенням поширеності МНАГ до 27,5 %, що навіть дещо менше, ніж у дослідженнях інших авторів [3, 4, 8].

ВИСНОВКИ

1. Ефективність монотерапії в досягненні цільового офісного артеріального тиску серед міського населення становить 20,5 %. Ще менша частка пацієнтів досягає цільових значень артеріального тиску при позаофісних вимірюваннях – 10,6 % за даними домашнього моніторування і 8,3 % за даними добового моніторування артеріального тиску.

2. Застосування монотерапії асоційоване зі значною поширеністю маскованої неконтрольованої артеріальної гіпертензії. Поміж пацієнтів, які досягали цільового офісного артеріального тиску < 140/90 мм рт. ст., частка хворих з маскованою неконтрольованою артеріальною гіпертензією становила 63,2 %; застосування фіксованої комбінованої терапії сприяло зменшенню цього показника до 27,5 %.

3. Перехід з монотерапії на подвійну фіксовану комбінацію периндоприл/амлодипін привів до суттєвого поліпшення контролю артеріального тиску в досліджуваній когорті – через 1 міс 92,8 % пацієнтів досягли офісного артеріального тиску < 140 /90 мм рт. ст.

4. Застосування фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін привело до вираженого та стабільного зниження артеріального тиску протягом доби з більш значним зниженням систолічного артеріального тиску в нічний період, що сприяло суттєвому зменшенню кількості пацієнтів з маскованою неконтрольованою артеріальною гіпертензією.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження МАГНАТ.
Дослідження проведено за підтримки ТОВ «Серв'є Україна».

Література

1. Свіщенко Є.П., Міщенко Л.А., від імені групи дослідників. Фактори ризику та соціально-економічний статус пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ II // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 6.– С. 14–23. doi.org/10.31928/1608-635X-2018.6.4758.
2. Свіщенко Є.П., Міщенко Л.А., від імені учасників дослідження. Нова концепція оцінки серцево-судинного ризику за фремінгемськими критеріями – визначення віку судин. Перший досвід використання в українській популяції хворих на артеріальну гіпертензію // Укр. кардіол. журн.– 2015.– № 5.– С. 95–103.
3. Andalib A., Akhtari S., Rigal R. Determinants of masked hypertension in hypertensive patients treated in a primary care setting // Intern. Med. J.– 2012.– Vol. 42 (3).– P. 260–266. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02407.x.
4. Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A. et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35.– P. 3304–3312. doi: 10.1093/eurheartj/ehu016.
5. Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A. et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality // New Engl. J. Med.– 2018.– Vol. 378 (16).– P. 1509–1520. doi: 10.1056/NEJMoa1712231.
6. Franklin S.S., Thijs L., Li Y. et al. on behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice // Hypertens.– 2013.– Vol. 61.– P. 964–971. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00289.
7. Grassi G., Cifkova R., Laurent S. et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study // Eur. Heart J.– 2011.– Vol. 32.– P. 218–225. doi: 10.1093/eurheartj/ehq394.
8. Naser N., Dzubur A., Durak A. Blood Pressure Control in Hypertensive Patients, Cardiovascular Risk Profile and Prevalence of Masked Uncontrolled Hypertension (MUCH) // Med. Arch.– 2016.– Vol. 70 (4).– P. 274–279. doi: 10.5455/medarh.2016.70.274-279.
9. Palla M., Saber H., Konda S. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis // Integr. Blood Pressure Control.– 2018.– Vol. 11.– P. 11–24. doi: 10.2147/IBPC.
10. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // J. Hypertens.– 2008.– Vol. 26.– P. 1505–1530. doi: 10.1097/HJH.0b013e328308da66.
11. Pickering T.G., Gerin W., Schwartz Spruil T.M. et al. Franz Volhard lecture: should doctors still measure blood pressure?

The missing patients with masked hypertension // J. Hypertens.– 2008.– Vol. 26.– P. 2259–2267. doi:10.1097/HJH.0b013e32831313c4.
12. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials // Amer. J. Med.– 2009.– Vol. 122.– P. 290–300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
13. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.

Возможности монотерапии в контроле артериального давления: результаты украинского исследования МАГНАТ

Л.А. Мищенко от имени группы исследователей

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Цель исследования – определить профиль пациентов, получающих монотерапию, оценить ее эффективность в контроле артериального давления (АД) и распространенность маскированной неконтролируемой артериальной гипертензии (МНАГ) в городской популяции в Украине, а также оценить динамику АД после коррекции антигипертензивного лечения.

Материалы и методы. В многоцентровое исследование МАГНАТ было включено 1837 пациентов с диагнозом артериальной гипертензии, получавших антигипертензивное лечение в виде монотерапии, из 12 областных центров Украины и г. Киева. На визите включения оценивали демографические показатели, анамнез факторов сердечно-сосудистого риска и объективный статус пациента. Домашнее мониторирование АД (ДМАТ) и суточное мониторирование АД (СМАД) были проведены на фоне монотерапии и перед заключительным визитом на фоне модифицированного лечения. После оценки исходных показателей офисного и амбулаторного АД на визите 2 врач определял тактику антигипертензивной терапии и выбирал препарат для дальнейшего лечения. В большинстве случаев пациенты были переведены на двойную терапию оригинальной фиксированной комбинацией (ФК) периндоприл/амлодипин. Ее эффективность и переносимость оценивали на 14-е та 28-е сутки лечения.

Результаты и обсуждение. Эффективность монотерапии в достижении целевого АД составила 20,5 % по данным офисного измерения АД (< 140/90 мм рт. ст.); 10,9 % по данным ДМАД (среднее АД < 135/85 мм рт. ст.) и 8,3 % – по данным СМАД (среднесуточное АД < 135 / 85 мм рт. ст.). В группе пациентов, у которых монотерапия позволяла достичь целевого офисного АД, эффективный контроль амбулаторного АД был зафиксирован у 36,8 %, доля пациентов с МНАГ составила соответственно 63,2 %. Предикторами МНАГ были высокое нормальное офисное АД (отношение шансов (ОШ) 1,54; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–2,44; p=0,02), возраст старше 55 лет (ОШ 0,39; 95 % ДИ 0,26–0,58; p<0,001) и сопутствующий сахарный диабет (ОШ 2,44; 95 % ДИ 1,06–5,64; p=0,03). Перевод на ФК периндоприл/амлодипин привел к снижению офисного систолического АД (САД) на 15,6 %, диастолического АД (ДАД) – на 12 % (p<0,001 для обоих показателей) через 4 нед, что сопровождалось достижением целевого офисного АД у 92,8 % пациентов. Среднее домашнее САД/ДАД снизилось на 15,1/11,3 %, среднесуточное – на 14,6/12,6 % (p<0,001 для обоих показателей). Применение ФК периндоприл/амлодипин способствовало уменьшению доли пациентов с МНАГ с 63,2 до 27,5 %.

Выводы. Эффективность монотерапии в достижении целевого офисного АД среди городского населения Украины оставляет 20,5 %, при этом еще меньшая часть достигает целевого АД при внеофисном измерении – 10,6 и 8,3 % по данным ДМАД и СМАД соответственно. Перевод пациентов с монотерапии на ФК периндоприл/амлодипин позволил значительно улучшить контроль офисного АД и уменьшить долю пациентов с МНАГ до 27,5 %.

Ключевые слова: маскированная неконтролированная артериальная гипертензия, монотерапия, двойная фиксированная комбинация, домашнее мониторирование артериального давления, суточное мониторирование артериального давления.

Efficiency of monotherapy for blood pressure control: results of Ukrainian MAHNAT study

L.A. Mishchenko, on behalf of the group of investigators

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to define a patient profile who underwent monotherapy, to study the therapy efficiency for blood pressure (BP) control and the prevalence rate of masked uncontrolled arterial hypertension (MUAH) among urban population in Ukraine and also to assess BP dynamics followed the correction of antihypertensive therapy.

Materials and methods. 1837 arterial hypertensive patients from 12 regional centers of Ukraine and Kyiv, treated with monotherapy, were included in the multi focused study MAHNAT. At the initial visit demographic data, anamnesis, cardiovascular risk factors and results of physical examination were estimated. Home BP monitoring (HBPM) and ambulatory BP monitoring (ABPM) were performed against the background of monotherapy and before the last visit

against the background of modified antihypertensive treatment. After assessing the results of office and ambulatory BP measurements during the second visit a physician identified the further tactic of antihypertensive therapy and prescribed the medicine. In the majority of cases, the doctors preferred dual combination therapy with the original fixed-dose combination (FDC) of perindopril/amlodipine. Its efficacy and tolerability were assessed on the 2nd and 4th week of treatment.

Results and discussion. Effectiveness of monotherapy for the achievement of the target BP was 20.5 % according to office BP (BP < 140/90 mm Hg), 10.9 % – to HBPM (mean BP < 135/85 mm Hg) and 8.4 % – to ABPM (24-hour mean BP < 135/85 mm Hg). The efficient control process for target office BP was notified in 36.8 % patients and in 63.2 % ambulatory patients respectively. High normal BP (HR=1.54; 95 % CI 1.02–2.44; p=0.02), age over 55 (HR=0.39; 95 % CI 0.26–0.58; p<0.001) and diabetes mellitus (HR=2.44; 95 % CI 1.06–5.64; p=0.03) were the predictors of MUAH. Transfer to FDC perindopril/amlodipine resulted in decrease of systolic BP (SBP) by 15.6 % and diastolic BP (DBP) by 12 % after 4 weeks (p<0.001 for both parameters), which was accompanied with target office BP achievement at 92,8 % patients. The average home SBP/DBP declined by 15.1 %/11.3 % as well as average 24-hour SBP/DBP by 14.6 %/12.6 % (p<0.001 for both parameters). Treatment with FDC of perindopril/amlodipine promoted lowering the rate of MUAH from 63.2 to 27.5 %.

Conclusions. The effectiveness of monotherapy in the achievement of target BP is 20.5 % among the urban population of Ukraine; according to out-of-office measurements – 10.6 % and 8.3 % by HBPM and ABPM respectively. Transfer from monotherapy to FDC perindopril/amlodipine allowed to improve office BP significantly and to lower the frequency of MUAH by 27.5 %.

Key words: masked uncontrolled arterial hypertension, monotherapy, dual fixed-dose combination, home blood pressure, ambulatory blood pressure.

Список лікарів – учасників дослідження МАГНАТ

Бабаченко О.М (Миколаїв), Балтовська О.С. (Київ), Бачинська А.В. (Харків), Бездверний Ю.І. (Київ), Білецька О.В. (Дніпро), Білоус Т.Д. (Київ), Бліновська Т.О. (Одеса), Бліхарська І.Я. (Львів), Богачов О.С. (Харків), Бойко Н.І. (Львів), Бондаренко Р.Б. (Харків), Бондаренко Т.В. (Харків), Борисенко Л.М. (Харків), Бурко В.Я. (Житомир), Варламов С.М. (Харків), Войтенко В.В. (Дніпро), Волкова С.В. (Житомир), Волошина Н.Ю. (Київ), Волошина О.В. (Запоріжжя), Вольська Л.В. (Запоріжжя), Воронич С.М. (Київ), Гаврилова Ю.С. (Дніпро), Гайсюк А.А. (Коростишів), Гаркуша С.Л. (Житомир), Герасименко Н.С. (Дніпро), Гнєзділова З.М. (Київ), Головенко О.Є. (Київ), Гончарова О.О. (Харків), Горобець І.М. (Київ), Городецька С.В. (Полтава), Гребенюк О.В. (Харків), Грива А.В. (Київ), Гриневецький В.А. (Київ), Гуз Н.Л. (Житомир), Гусак Л.І. (Львів), Давиденко Л.М. (Чернігів), Демченко К.Ф. (Черкаси), Дімопулос Я.Я. (Київ), Дмитрієвська Д.І. (Київ), Дорофєєва А.С. (Дніпро), Дронова Р.М. (Дніпро), Дубова С.О (Харків), Дьяченко О.П. (Полтава), Ечкенко Б.М. (Харків), Жигарєва Л.В. (Київ), Журавльова Л.Б. (Дніпро), Журба В.О. (Полтава), Загребельна О.А. (Дніпро), Заєць І.І. (Бердичів), Заколодний О.М. (Хмельницький), Заплатинський Б.С. (Львів), Засід О.В. (Харків), Змієнко А.М. (Одеса), Іванчо Т.Г. (Полтава), Івжич А.В. (Дніпро), Івлєва М.С. (Харків), Казанович Г.Є. (Київ), Капіцин В.В. (Харків), Карпенко М.Г. (Київ), Кийко В.М. (Харків), Кириленко Я.В. (Київ), Кіндєєва Т.О. (Дніпро), Клименко К.Б. (Вишгород), Князюк Н.П. (Запоріжжя), Козак І.М. (Хмельницький), Комарова-Лазько О.В. (Запоріжжя), Кондрацька О.В. (Чернігів), Коновал К.С. (Львів), Константінова О.В. (Хмельницький), Конькова В.С. (Харків), Коптєва О.В. (Дніпро), Коровіна В.П. (Київ), Косова Г.А. (Дніпро), Косова Г.А. (Дніпро), Кривенко Н.М. (Київ), Кривошея Л.С. (Київ), Кріпка Ю.В. (Одеса), Кудінова Г.П. (Миколаїв), Кудрявцева Л.А. (Запоріжжя), Кулик Н.М. (Полтава), Кулікова І.О. (Київ), Кутарєва С.Ю. (Дніпро), Куценко В.Л. (Київ), Лавренчук Т.О. (Житомир), Лазарєва І.А. (Дніпро), Лактіонова Л.О. (Харків), Левченко Н.П. (Київ), Лега Л.І. (Харків), Лукоцька Н.А. (Полтава), Луцик Л.М. (Львів), Магдебура Л.П. (Чернігів), Майзерова Л.А. (Дніпро), Макеєва О.І. (Дніпро), Махнович М.С. (Запоріжжя), Милославська Ю.О. (Запоріжжя), Минка С.М. (Біла Церква), Михайлів Н.Д. (Житомир), Міхно Н.В. (Київ), Моісеєнко О.С. (Полтава), Мохонько А.В. (Чернігів), Мудревська В.С. (Запоріжжя), М'ягка Л.Д. (Одеса), Недбайло Т.О. (Запоріжжя), Німець О.В. (Житомир), Онищук О.І. (Чернігів), Осадча А.В. (Одеса), Осика С.В. (Харків), Павленко Т.В. (Харків), Павук Г.Л. (Львів), Палій О.Б. (Львів), Панасюк М.В. (Львів), Парамуд Н.В. (Львів), Пасенкова М.М. (Харків), Пітенько О.Е. (Харків), Плюсніна О.С. (Київ), Половина В.В. (Полтава), Попєхіна К.В. (Дніпро), Попова К.С. (Дніпро),

Посільська Н.П. (Львів), Прилуцька Т.С. (Запоріжжя), Пророченко І.В. (Київ), Пунтусова Н.В. (Дніпро), Раілко О.С. (Дніпро), Ракочей О.О. (Запоріжжя), Рапча Г.М. (Одеса), Рева Г.В. (Харків), Рибалка І.В. (Дніпро), Рибалко М.В. (Черкаси), Рижова О.І. (Харків), Римар І.П. (Харків), Роганова О.О. (Одеса), Розанова В.П. (Київ), Румянцев О.П. (Черкаси), Румянцева Л.С. (Черкаси), Саленко Д.С. (Одеса), Сальник Н.М. (Дніпро), Свиридова Л.В. (Запоріжжя), Свистун К.В. (Дніпро), Сводковська О.В. (Дніпро), Сиротіна О.В. (Одеса), Скринська Ю.М. (Біла Церква), Сніжко В.О. (Київ), Соколовська В.М. (Дніпро), Старенька М.Й. (Львів), Старик А.А. (Дніпро), Стець О.Р. (Дніпро), Столяренко Л.В. (Запоріжжя), Ступень І.В. (Одеса), Тарануха Н.А. (Київ), Татарчук І.М. (Київ), Твердохліб В.В. (Харків), Тимоновська Т.П. (Харків), Тітенко К.О. (Харків), Троян Ю.М. (Київ), Туканова Г.В. (Дніпро), Тхоржевська М.С. (Київ), Тюніна Н.М. (Київ), Ушеренко В.Д. (Київ), Федорченко А.В. (Запоріжжя), Федоряка М.В. (Харків), Фомічевська І.В (Запоріжжя), Хомяк К.П. (Вишгород), Цимбал К.М. (Київ), Ціва Т.А. (Київ), Чайченко А.О. (Київ), Чапля Л.М. (Житомир), Черненко К.В. (Запоріжжя), Черній Л.В. (Київ), Черній Л.В. (Одеса), Чистякова Н.В. (Одеса), Чушак С.С. (Львів), Шаніна С.І. (Київ), Шаповал В.С. (Одеса), Шаповал Т.В. (Дніпро), Шаповалова О.М. (Київ), Шарова Н.Г. (Миколаїв), Шарупіч Ю.П. (Київ), Швець-Кулішевська Т.Г. (Київ), Шевченко О.Г. (Київ), Шльонський Б.А. (Запоріжжя), Щепіна Н.В. (Хмельницький), Щербак Г.В. (Запоріжжя), Щербак Н.О. (Харків), Щур Т.І. (Одеса), Якименко Г.О. (Полтава), Якушева В.В. (Дніпро), Яремчук М.Л. (Київ), Яржемська І.Л. (Хмельницький), Яроцька О.В. (Одеса), Ярошик Н.Я. (Львів), Яценко А.М. (Київ)